

Inflammatory bowel disease and nutrition

Citation for published version (APA):

Geerling, B. J. (1999). *Inflammatory bowel disease and nutrition*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19990625bg>

Document status and date:

Published: 01/01/1999

DOI:

[10.26481/dis.19990625bg](https://doi.org/10.26481/dis.19990625bg)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

11

Summary

Summary

This thesis describes the role of nutrition in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), collectively referred to as Inflammatory Bowel Disease (IBD). Three main topics which can be distinguished with regard to the relation between nutrition and IBD are addressed: the role of specific dietary components in the pathogenesis of IBD; the prevalence of malnutrition in the course of the disease; and nutritional therapy to improve nutritional status.

Chapter 2 critically reviews the current knowledge about the role of nutrition in IBD. In summary, there is still very little conclusive evidence regarding the role of specific dietary components in the pathogenesis of IBD. Many studies published so far have been subject to methodological flaws. Nutritional deficiencies in IBD patients, especially in CD, have been documented. It is, however, hard to discriminate between disease-induced and malnutrition-induced changes in nutritional parameters. Maintaining an adequate nutritional status has been suggested to be beneficial for the disease course in IBD. Several studies have provided further insights into the possible beneficial effects of nutritional supplementation as an adjunctive therapy in IBD. Polyunsaturated n-3 fatty acids, as in fish oil, may have anti-inflammatory activity because they compete with polyunsaturated n-6 fatty acids in the substrate pool of the lipoxygenase pathway, thus reducing the production of leukotrienes with high inflammatory activity.

In **Chapter 3** the role of dietary factors in the etiology of UC is described using a case-control study. Pre-illness diet of UC patients and population controls was assessed using a cross-check dietary history. It was shown that high intakes of monounsaturated fatty acids and polyunsaturated fatty acids and vitamin B6 were associated with a significantly increased UC risk. This may reflect a particular, as yet unidentified, dietary life-style. It is unclear whether fish consumption, which may be useful in the treatment of inflammation, is involved in the etiology of UC, because both patients and controls reported very low fish intake. This may indicate that fish (n-3 fatty acids) intake makes a negligible contribution to the total polyunsaturated fatty acid intake (n-6 and n-3 fatty acids).

The association between long-standing (>10 years) CD and malnutrition is reported in **Chapter 4**. The nutritional status of patients with long-standing CD who were currently in remission, as well as that of age- and sex-matched population controls was comprehensively assessed by 1) dietary intake, 2) body composition, 3) biochemical parameters of nutrition, and 4) muscle strength. This study showed a variety of nutritional and functional deficiencies in patients compared with controls. Serum concentrations of β -carotene, vitamin C, vitamin E, selenium and zinc, and activity of glutathione peroxidase were significantly

lower in CD patients than in controls. Furthermore, a selectively reduced strength of the hamstring muscles was reported in these patients, especially in males. We did not find significant associations between the various dimensions determining nutritional status. This implies that a comprehensive nutritional assessment is superior to the assessment of a single dimension of nutritional status.

A study on the nutritional status of recently diagnosed IBD patients (within 6 months of diagnosis) and age- and sex-matched population controls was performed in order to investigate whether malnutrition was associated with disease duration (**Chapter 5**). This study revealed that even at the time of diagnosis, IBD patients were at risk of developing several nutritional deficiencies, especially antioxidant deficiency. The decrease in serum antioxidants in UC patients seem to be explained by an increased use of antioxidants by the inflamed tissue rather than by a deficient intake or impaired digestion and absorption of nutrients. The present data support the hypothesis that a reduced antioxidant defense in IBD patients may be important with regard to the pathogenesis of early tissue injury in IBD.

In **Chapter 6** the results of a study on body composition in various groups of IBD patients are presented. Measurement of body composition is an essential part of nutritional assessment in IBD, as malnutrition and inflammation may lead to aberrations in the size of body water compartments. However, no data about body water distribution in IBD had been reported. We reported an altered body water distribution and body hydration in female IBD patients. Fluid shifts were most pronounced in female patients with recently diagnosed CD, which suggests that a recent acute inflammatory process, in addition to malnutrition, could be a major factor contributing to the altered body composition. In male IBD patients, no significant changes in body water distribution were observed, but body weight, body fat and fat-free mass were significantly lower than in age- and sex-matched population controls. The mechanism for the observed gender-based differences in body water distribution in IBD is as yet unclear. Our findings illustrate the importance of a comprehensive body composition assessment in IBD patients.

Fatty acid metabolism is involved in the immune response and inflammation processes in CD patients and may be relevant to the clinical course of the disease. A study describing the qualitative and quantitative fat intake as well as the fatty acid profile of plasma phospholipids and adipose tissue in various groups of CD patients and age- and sex-matched population controls is presented in **Chapter 7**. Although the qualitative or quantitative fat intake did not differ significantly between patients and controls, an aberrant essential fatty acid profile was found in CD patients, especially in patients with long-standing CD. We observed a significantly lower percentage of the sum of the n-3 fatty

acids, with significantly higher levels of clupanodonic acid (22:5n-3) and significantly lower levels of docosahexaenoic (22:6n-3) and arachidonic acid (20:4n-6). This aberrant fatty acid profile may be the result of an altered metabolism rather than of malabsorption of essential fatty acids. The reported findings may be important with regard to the pathophysiology of CD, and hence, in the choice of fatty acids to be used when therapeutic administration is considered in CD patients.

The relations between the results presented in Chapters 6 and 7 are discussed in **Chapter 8**. In addition, the fatty acid profile in plasma phospholipids and the antioxidant status were assessed in CD patients during an exacerbation of the disease and subsequent remission. The plasma phospholipid fatty acid profile differed significantly between patients with active compared with inactive disease, as was illustrated by the increased sum of the saturated fatty acids, the decreased sum of the unsaturated fatty acids and the decreased EFA status in the former group. We observed a significantly diminished antioxidant status in patients with active CD compared with inactive CD and controls, respectively. In addition, the antioxidant defence was depleted in patients with inactive CD compared with controls. Furthermore, the fatty acid profile in CD patients was significantly associated with inflammatory activity and serum antioxidant concentrations. This observation, along with the diminished antioxidant defense in patients with active and inactive CD, supports the hypothesis that antioxidants should be considered in the therapy of inflammation in CD.

The results of the studies presented in this thesis (Chapters 3-8) led to an intervention study described in **Chapter 9**. The primary aim of this study was to assess the effects of supplementation with n-3 fatty acids and antioxidants in addition to the regular diet on the nutritional status of CD patients. To eliminate effects of disease activity on the nutritional status, inclusion was restricted to CD patients who were clinically in remission. The randomized, double-blind, placebo-controlled study showed that the antioxidant status and the nutritional status improved significantly after 3 months of supplementation with antioxidants or with n-3 fatty acids plus antioxidants, compared with placebo. Supplementation with n-3 fatty acids plus antioxidants significantly changed the eicosanoid precursor profile, which may result in the production of eicosanoids with attenuated proinflammatory activity; the proportions of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in plasma phospholipids and adipose tissue increased significantly and the proportion of arachidonic acid decreased significantly after n-3 fatty acids plus antioxidant supplementation. This study indicates that an immuno-modulating formula containing n-3 fatty acids and/or antioxidants may potentially play a beneficial role in the treatment of CD.

In conclusion, this thesis shows that specific nutrients may play a role in the development of UC, however it remains to be elucidated whether a specific

dietary pattern is associated with an increased UC risk. It was furthermore shown, that the nutritional status of patients with long-standing CD who were clinically in remission, and that of recently diagnosed (within the previous 6 months) IBD patients was significantly deteriorated. Finally, nutritional supplementation with n-3 fatty acids and/or antioxidants improved the nutritional status of patients with long-standing CD, and such immuno-modulating formula may potentially play a beneficial role in the treatment of IBD.

12

Section 12

12

Samenvatting

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de rol van voeding bij patiënten met de ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (UC). Beide ziektebeelden vormen samen het begrip 'Inflammatory Bowel Disease' (IBD, inflammatoire darmziekten). Drie belangrijke gebieden op het terrein van voeding en IBD worden behandeld: de rol van specifieke voedingscomponenten bij het ontstaan (etiologie) van IBD; de prevalentie van een slechte voedingstoestand (malnutritie) tijdens het ziekteverloop; en voedingstherapie om de voedingsstatus te verbeteren.

Na een korte introductie in **hoofdstuk 1** wordt in **hoofdstuk 2** een kritisch overzicht gepresenteerd van de huidige kennis over de rol van voeding bij IBD. Er zijn op dit moment geen duidelijke aanwijzingen dat voedingscomponenten een rol spelen bij de pathogenese van IBD. Veel studies die over dit onderwerp zijn gepubliceerd hebben methodologische zwakheden. Voedingsdeficiënties bij IBD patiënten, speciaal bij de ziekte van Crohn zijn vaak gerapporteerd. Het blijkt echter moeilijk om onderscheid te maken tussen ziekte-geïnduceerde en malnutritie-geïnduceerde veranderingen van voedingsparameters. Er zijn aanwijzingen dat handhaving van een goede voedingsstatus een gunstige invloed kan hebben op het ziekteproces van IBD. Resultaten van verscheidene studies hebben een beter inzicht gegeven over de mogelijke positieve effecten van voedingssuppletie als aanvullende therapie bij IBD. Meervoudig onverzadigde n-3 vetzuren, zoals die voorkomen in visolie, hebben een anti-inflammatoire werking o.a. doordat ze het substraat zijn voor de productie van eicosanoiden met een verminderde inflammatoire activiteit. De meervoudig onverzadigde n-3 vetzuren concurreren om de enzymen 5-lipoxygenase en cyclooxygenase met de meervoudig onverzadigde n-6 vetzuren welke eicosanoiden produceren met een hoge inflammatoire activiteit.

In **hoofdstuk 3** wordt de rol van voeding in het ontstaan (de etiologie) van UC beschreven waarbij gebruik is gemaakt van een case-control design. Een cross-check dietary history is gebruikt om de voedselconsumptie van 5 jaar tevoren te bepalen in UC patiënten en populatie-gebaseerde controle personen. De resultaten van dit onderzoek toonden aan dat een hoge consumptie van meervoudig- en enkelvoudig onverzadigde vetzuren en vitamine B6 geassocieerd waren met een significant verhoogd risico op het ontwikkelen van UC. Dit kan een afspiegeling zijn van een bepaalde levensstijl, welke tot op heden nog niet is geïdentificeerd. Het is niet duidelijk of de consumptie van visolievetzuren, die een gunstige invloed lijken te hebben bij de behandeling van UC, een rol spelen bij het ontstaan van UC. Zowel patiënten als controle personen aten zulke geringe hoeveelheden vis dat visconsumptie (n-3 vetzuren) een verwaarloosbare bijdrage levert aan de totale consumptie van meervoudig onverzadigde vetzuren (n-6 + n-3 vetzuren).

De relatie tussen langdurige ziekte van Crohn en malnutritie wordt beschreven in **hoofdstuk 4**. De voedingsstatus werd uitgebreid bepaald bij patiënten die meer dan 10 jaar aan de ziekte van Crohn lijden maar geen recente klinische ziekteactiviteit hadden en bij leeftijd- en geslacht gematchte controle personen door middel van 1) de voedselconsumptie, 2) lichaamssamenstelling, 3) biochemische parameters van voeding, en 4) spierkracht. Bij patiënten met de ziekte van Crohn werden verscheidene voedings- en functionele deficiënties gerapporteerd vergeleken met controle personen: serum concentraties van β -caroteen, vitamine C, vitamine E, selenium en zink en de activiteit van glutathione peroxydase waren significant lager. Bovendien werd in deze patientengroep, vooral bij de mannen, een selectief verminderde spierkracht van de hamstrings spieren gerapporteerd. Er werden geen significante relaties gevonden tussen de verschillende dimensies die de voedingsstatus bepalen. Dit geeft aan dat een uitgebreide bepaling van de voedingsstatus de voorkeur verdient boven de bepaling van een enkele dimensie van de voedingsstatus.

Om vast te stellen of malnutritie geassocieerd is met de ziekteduur is de voedingsstatus van een groep nieuw gediagnostiseerde IBD patiënten (binnen 6 maanden na diagnose) en leeftijd- en geslacht gematchte controle personen bestudeerd in **hoofdstuk 5**. Deze studie geeft aan dat IBD patiënten, zelfs op het tijdstip van diagnose, allerlei voedingsdeficiënties hadden, vooral deficiënties van antioxidanten. Een verminderde consumptie of verstoorde vertering en absorptie van antioxidanten kan niet de verklaring hiervoor zijn. Er werd daarom aangenomen dat een toegenomen verbruik van antioxidanten door het ontstoken weefsel bij UC een oorzaak kan zijn voor de verminderde antioxidant status bij UC patiënten. Deze gegevens ondersteunen de hypothese dat bij IBD patiënten een verminderde antioxidanten verdediging een rol kan spelen bij de pathogenese van vroege weefselbeschadiging.

In **Hoofdstuk 6** worden de resultaten gepresenteerd van een studie naar de lichaamssamenstelling van verschillende groepen IBD patiënten en controle personen. Bij het vaststellen van de voedingstoestand bij IBD patiënten is het belangrijk om de lichaamssamenstelling te bepalen, omdat zowel malnutritie als ontsteking kunnen leiden tot veranderingen van de omvang van de lichaamswatercompartimenten. Er zijn echter uit de literatuur weinig gegevens bekend over de lichaamswaterverdeling bij IBD patiënten. In bovengenoemd hoofdstuk hebben wij een veranderde waterverdeling en hydratatie in het lichaam beschreven bij vrouwelijke IBD patiënten vergeleken met controle personen. Deze waterverschuivingen waren vooral aantoonbaar bij nieuw gediagnostiseerde vrouwelijke IBD patiënten. Dit suggereert dat met name een recent acuut ontstekingsproces, naast malnutritie, een belangrijke bijdrage levert aan de veranderde lichaamssamenstelling. Bij mannelijke IBD patiënten werden geen veranderingen van lichaamswaterverdeling gerapporteerd. Echter, lichaamsgewicht, lichaamsvet en vetvrije massa waren significant lager dan bij

leeftijd-en geslacht gematchte controle personen. Het mechanisme achter deze geslacht-gebaseerde verschillen in lichaamssamenstelling is nog onduidelijk en meer onderzoek is noodzakelijk.

Het vetzuurmetabolisme is betrokken bij het ontstekingsproces van patiënten met de ziekte van Crohn en de immuunrespons. In **hoofdstuk 7** wordt een studie beschreven waarin zowel de kwalitatieve als kwantitatieve vetzuurconsumptie en het vetzuurprofiel van plasma fosfolipiden en vetweefsel worden bepaald bij verschillende groepen CD patiënten en leeftijd- en geslacht-gematchte controle personen. Alhoewel de kwantitatieve en kwalitatieve vetzuurconsumptie niet verschilde tussen patiënten en controle personen, werd een afwijkend essentieel vetzuurpatroon gevonden bij CD patiënten, vooral bij die patiënten die al langdurig aan de ziekte lijden. Een significant lager percentage van de som van de n-3 vetzuren, en een significant lagere concentratie van clupadonzuur (22:5n-3), docosahexaeenzuur (22:6n-3) en arachidonzuur (20:4n-6) werden in bovengenoemde patientengroep geobserveerd. Gezien het feit dat malabsorptie van essentiële vetzuren geen rol lijkt te spelen concluderen wij dat dit afwijkende vetzuurpatroon het resultaat kan zijn van een veranderd vetzuurmetabolisme. Deze bevindingen zijn van belang ten aanzien van de pathofysiologie bij de ziekte van Crohn, maar ook ten aanzien van de keuze van vetzuren als mogelijke therapeutische suppletie.

De relaties tussen de resultaten die gepresenteerd zijn in de hoofdstukken 4,5 en 7 worden besproken in **hoofdstuk 8**. Bovendien worden de antioxidant status en het vetzuurpatroon in plasma fosfolipiden bij patiënten met de ziekte van Crohn tijdens een exacerbatie en de daaropvolgende remissie periode beschreven. Het plasma fosfolipiden vetzuurpatroon bij patiënten met een actieve ziekte verschilde van het vetzuurpatroon bij patiënten zonder actieve ziekte en controle personen: in de eerste groep patiënten werden een verhoogde som van de verzadigde vetzuren, een verlaagde som van de onverzadigde vetzuren en een verlaagde essentiële vetzuur status waargenomen vergeleken met patiënten zonder ontstekingsactiviteit en controle personen. De antioxidant status was significant verslechterd in de patiëntengroep met actieve ziekte vergeleken met de patiënten zonder actieve ziekte en de controle personen. De antioxidanten verdediging was ook verminderd in patiënten met inactieve ziekte vergeleken met controle personen. Bovendien was het vetzuurpatroon significant gecorreleerd met de ontstekingsactiviteit concentraties en de serum antioxidant concentraties. Dit gegeven, samen met de verminderde antioxidanten verdediging, ondersteunt de hypothese dat antioxidanten kunnen worden overwogen in de therapie ten aanzien van de ontsteking bij de ziekte van Crohn.

De resultaten van de studies die in dit proefschrift zijn beschreven (hoofdstuk 3-8) resulteerden in een interventie trial die beschreven is in **Hoofdstuk 9**. Het primaire doel van deze studie was het bepalen van het effect van een voeding met n-3 vetzuren en antioxidanten op de voedingsstatus bij patiënten met de ziekte van Crohn. Dit supplement werd gegeven naast de normale voeding. Om de effecten van ziekteactiviteit op de voedingsstatus uit te sluiten werden alleen patiënten geïnccludeerd zonder klinische ziekteactiviteit. Deze gerandomiseerde, dubbel blind placebo gecontroleerde studie toonde aan dat de antioxidant status en de voedingsstatus significant verbeterde na 3 maanden suppletie met antioxidanten alleen of de combinatie van n-3 vetzuren en antioxidanten vergeleken met placebo. Het aandeel van eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur in plasma fosfolipiden en vetweefsel nam significant toe en het aandeel van arachidonzuur nam significant af na suppletie van n-3 vetzuren plus antioxidanten. Dit vetzuurpatroon is geassocieerd met een productie van eicosanoiden met een verminderde pro-inflammatoire activiteit. Deze studie laat zien dat een voedingssuppletie met n-3 vetzuren en/of antioxidanten met immunologisch modulerende effecten potentieel een nuttige rol kan spelen bij de behandeling van de ziekte van Crohn.

Samenvattend illustreert dit proefschrift dat specifieke nutriënten een rol kunnen spelen bij het ontstaan van colitis ulcerosa, maar dat het nog onduidelijk is of een specifiek voedingspatroon geassocieerd is met een verhoogd risico op het ontwikkelen van colitis ulcerosa. In dit proefschrift is bovendien aangetoond dat de voedingsstatus van patiënten die al meer dan 10 jaar aan de ziekte van Crohn lijden, maar ook van nieuw gediagnostiseerde IBD patiënten (binnen zes maanden na diagnose) significant was verslechterd vergeleken met controle personen. Tevens toonden we aan dat voedingssuppletie met n-3 vetzuren en/of antioxidanten de voedingsstatus van patiënten met de ziekte van Crohn significant verbeterde hetgeen van belang kan zijn de behandeling van IBD.